Münster 1935 No 25 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster in Westfalen

Über Komplexverbindungen von Pyramidon mit Jod-, Brom- und Rhodan-Calcium

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster

vorgelegt von

Herbert Brinkmann
aus Westhofen i. W.

1933

Druck der Regensbergschen Buchdruckerei Münster i. W.

Gedruckt mit Genehmigung
der hohen mediz. Fakultät der Wilhelms-Universität Münster i. W.

Dekan:
Prof. Dr. P. Esch

Berichterstattung:
Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

1933

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546201_0111

A. Einleitung.

Durch die Kombination mehrerer Arzneimittel miteinander will man das eine Mittel durch das andere synergisch oder antagonistisch beeinflussen, synergisch da wo es sich darum handelt, einen therapeutischen Effekt zu verstärken, antagonistisch in Fällen, wo Nebenwirkungen fortzuschaffen sind.

Das Bedürfnis einer Steigerung der Einzelwirkungen über die Wirkung der maximalen Einzeldosis hinaus bei Fortschaffung lästiger Nebenwirkungen ergab sich hauptsächlich für die Mittel aus der Gruppe der Analgetica, der Narcotica und der Antipyretica. Kombinationswirkungen dieser Mittel untereinander sind in der Hauptsache von Starkenstein,[1]) Loewe und Käer,[2]) Pohle und Spieckermann,[3]) neuerdings auch im hiesigen Institut untersucht worden.

Einen Schritt weiter ging man, als nicht allein mehr die Kombinationswirkungen von Gemengen, sondern auch Molekülverbindungen der Mittel aus oben genannten Gruppen untersucht wurden; als Beispiel sei das Veramon, eine Molekülverbindung aus einem Molekül Veronal und zwei Molekülen Pyramidon, angeführt, das außer dem erhöhten analgetischen Effekt des Pyramidons noch geringe schlafmachende Wirkung des Veronals aufweist, ohne aber die starke atmungsschädigende Wirkung des Narkoticums zu besitzen, wie Starkenstein[4]) nachweisen konnte.

Gute Verbesserungen sah man weiter bei Kombination von organischen Verbindungen mit Erdalkalien in molekularer Bindung. Diese Komplexverbindungen besitzen außer den speziellen Anionen-

---

[1]) E. Starkenstein: Therap. Halbmonatschr. 1921, Bd. 35, S. 629.

[2]) E. Käer u. S. Loewe: Arch. exp. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 114, S. 327, 339; 1926, Bd. 116, S. 140; 1926, Bd. 118, S. 108; 1927, Bd. 127, S. 308. Siehe auch ebenda: 1926, Bd. 114, S. 313; 1926, Bd. 120, S. 25, 41; 1927, Bd. 121, S. 358.

[3]) K. Pohle u. W. Spieckermann: Arch. exp. Path. u. Pharm. 1931, Bd. 162, S. 685.

[4]) E. Starkenstein: Klin. Wochensch. 1925, Jg. 4, S. 114.

und Kationenwirkungen bessere Löslichkeit und Injizierbarkeit, vielleicht sind auch noch veränderte Eindringungs- und Verteilungsmöglichkeiten im Körper vorhanden. Von diesen sind einige im klinischen Gebrauch und haben sich gut bewährt wie z. B. das Afenil und das Strontiuran, Verbindungen des Ca bzw. des Sr mit Harnstoff.

Im hiesigen Institut wurden in letzter Zeit Komplexverbindungen von Erdalkalien mit Pyramidon bzw. Antipyrin untersucht, so von Gastreich[1]), Berning[2]) und Wittmann[3]). Während die von Gastreich untersuchten Verbindungen SrJ_2 • 2 Pyramidon und $Ca(NO_2)_2$ • 1 Antipyrin keine praktische Verbesserung ergaben, fand Berning für Pyramidonstrontiumsulfosalizylat, Wittmann für NH_4SCN. • 1 Pyramidon und NaSCN. • 2 Pyramidon eine Verbesserung in quantitativer und qualitativer Hinsicht.

Die nachstehenden Untersuchungen betrafen Verbindungen, die von Herrn Professor Kaufmann (Pharmazeut.-chemisches Institut der Universität Münster) hergestellt worden sind: CaJ_2 • 2 Pyramidon, $CaBr_2$ • 2 Pyramidon und $Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon.

CaJ_2 • 2 Pyramidon hat das Molekulargewicht 756,23, $CaBr_2$ • 2 Pyramidon 662,22 und $Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon 618,55.

Der Pyramidongehalt ist für die Jodverbindung 61%, für die Bromverbindung 70% und für die Rhodanverbindung 75%.

Untersucht wurde:

I. die Toxizität,
II. die analgetische Wirkung,
III. die antipyretische Wirkung,
IV. die Wirkung auf den Blutdruck,
V. die Wirkung auf die Atmung.

---

[1]) F. Gastreich: Dissertation Münster 1932.
[2]) H. Berning: Arch. exp. Path. und Pharm. 1932, Bd. 168, S. 206.
[3]) W. Wittmann, Dissertation Münster (im Druck).

B. Untersuchungen.

I. Toxizität.

Methodik: Zur Untersuchung der Toxizität wurde in der üblichen Weise die subkutane Injektion bei männlichen weißen Mäusen von 15—20 g Durchschnittsgewicht ausgeführt. Des Vergleiches wegen wurden von allen Substanzen Lösungen hergestellt, die in 0,5 ccm die letale Dosis für Pyramidon in Höhe von 6 mg pro 20 g Maus[1]) enthielten. Die Lösungen waren also 1,2%ig auf ihren Pyramidongehalt bezogen.

Weiter wurde die Toxizität an Kaninchen in subkutaner und intravenöser Applikation untersucht. Der Pyramidongehalt der Lösungen der Komplexsalze entsprach einer 2%igen Pyramidonlösung.

Ergebnisse:

Tabelle 1.

Toxizitätsprüfung: Pyramidon (1,2%ige Lösung)

Pyramidon mg/20 g	Verhalten	Anzahl der Mäuse	Davon sterben	
			Stück	%
6,5	Krämpfe Apathie	7	7	100
6,0	„ „	7	2	30
5,5	leichte Krämpfe schlepp. Bewegung	5		
5,0	„ „ „ „	4		
4,5	„ „ „ „	3		
4,0	„ „ „ „	5		
3,5	„ „	5		
3,0	„ „	2		
2,5	„ „	1		
2,0	keine sichtbare Wirkung	1		

[1]) nach K. Pohle und W. Spieckermann: Arch. exp. Path. und Pharm. 1931, Bd. 162, S. 685.

Nach der Darreichung von Pyramidon ließ sich zuerst bei 2,5 mg (die Dosen immer bezogen auf 20 g Maus) eine sichtbare Wirkung feststellen. Die Bewegungen wurden träge, die Reflexerregbarkeit war gesteigert. Bei 4 mg trat kurz nach der Injektion spontanes Aufspringen hinzu; der Gang wurde stelzenartig, später zeigten sich leichte Zuckungen, die in dieser Arbeit als leichte Krämpfe bewertet wurden. Diese Zuckungen waren durch laute Geräusche z. B. Klopfen an der die Versuchstiere bedeckenden Glasglocke und durch Berühren auslösbar. Von 6 mg an waren die Mäuse so apathisch, daß sie bei Berührung keine Fluchtversuche unternahmen. Außerdem traten jetzt stärkere Krämpfe auf. Die minimale letale Dosis, d. h. die Dosis, bei der zuerst Mäuse starben, war 6 mg; die letale Dosis, bei der zuerst 50% der Mäuse starben, lag zwischen 6 und 6,5 mg.

Tabelle 2.

Toxizitätsprüfung: $CaJ_2 \cdot 2$ Pyramidon (2%ige Lösung)

$CaJ_2 \cdot 2$ Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Verhalten	Anzahl der Mäuse	Davon sterben	
				Stück	%
18,0	11,0	Krämpfe schlepp. Beweg.	2	2	100
16,3	10,0	„ Apathie	8	6	75
14,7	9,0	„ „	8	4	50
13,0	8,0	„ „	8	5	60
11,4	7,0	„ „	10	5	50
10,6	6,5	„ „	10	6	60
9,8	6,0	„ „	7	1	15
9,0	5,5	„ „	6		
8,2	5,0	leichte Krämpfe „	5		
7,3	4,5	„ „ „	5		
6,5	4,0	„ „ „	5		
5,7	3,5	„	5		
4,9	3,0	„	4		
4,1	2,5	„	4		
3,3	2,0	„	4		
2,5	1,5	keine sichtbare Wirkung	2		

Eine sichtbare Wirkung war für Ca J_2 • 2 Pyramidon bei 3,3 mg, entsprechend 2,0 mg Pyramidon, festzustellen, in der Art wie für Pyramidon beschrieben. Zugleich wurde aber schon bei dieser Gewichtsmenge eine auffallende Apathie bemerkt, die sich von 5,7 mg an, entspr. 3,5 mg Pyr., zu einer schlafähnlichen Wirkung verstärkte so, daß die Mäuse eine passive Seitenlage für kurze Zeit beibehielten. Bei 6,5 mg, entspr. 4,0 mg. Pyr., begannen leichte Krämpfe; der Gang wurde stelzenartig. Die minimale letale Dosis lag bei 9,8 mg, entspr. 6 mg Pyr., die letale Dosis bei 10,6 mg, entspr. 6,5 mg Pyr.

Tabelle 3.

Toxizitätsprüfung: Ca Br_2 • 2 Pyramidon (1,7%ige Lösung)

Ca Br_2 • 2 Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Verhalten	Anzahl der Mäuse	Davon sterben	
				Stück	%
18,6	13,0	Krämpfe, schleppende Beweg. u. Apathie	2	2	100
17,2	12,0	„ „ „	3	2	70
15,7	11,0	„ „ „	10	6	60
14,3	10,0	„ „ „	10	7	70
12,9	9,0	„ „ „	8	4	50
12,2	8,5	„ „ „	8	6	75
11,4	8,0	„ „ „	8	3	40
10,0	7,0	„ „ „	8	3	40
9,3	6,5	„ „ „	8	1	15
8,6	6,0	„ „ „	7		
7,9	5,5	leichte Krämpfe „ „	6		
7,2	5,0	„ „	5		
6,4	4,5	„ „	2		
5,7	4,0	„ „	2		
5,0	3,5	„ „	2		
4,3	3,0	„ „	2		
3,6	2,5	keine sichtbare Wirkung	2		

Für Ca $Br._2$ • 2 Pyramidon zeigte sich ein verändertes Verhalten der Tiere erst von 4,3 mg, entspr. 3,0 mg Pyr. an; auch hier wie bei der Jodverbindung sofort eine Apathie außer den trägen Bewegungen und der erhöhten Reflexerregbarkeit. Eine leichte Unruhe sahen wir bei 5,0 mg, entspre. 3,5 mg Pyr., leichte Krämpfe und stelzenartigen Gang aber erst bei 7,9 mg, entspr. 5,5 mg Pyr. Stärkere Krämpfe wurden bei 8,6 mg, entspr. 6,0 mg Pyr., festgestellt. Die minimale letale Dosis betrug 9,3 mg, entspr. 6,5 mg Pyr., die letale Dosis 12,2 mg, entspr. 8,5 mg Pyr.

Tabelle 4.

Toxizitätsprüfung: $Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon
(1,6%ige Lösung)

$Ca(SCN)_2$ • 2 Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Verhalten	Anzahl der Mäuse	Davon sterben	
				Stück	%
12,1	9,0	Krämpfe schlepp. Beweg.	3	3	100
11,4	8,5	„ „ „	8	7	90
10,7	8,0	„ „ „	10	5	50
10,1	7,5	„ „ „	8	5	60
9,4	7,0	„ „ „	8	3	40
8,7	6,5	„ „ „	8	3	40
8,0	6,0	„ „ „	8	1	15
7,4	5,5	„ „ „	5		
6,7	5,0	leichte Krämpfe „ „	3		
6,0	4,5	„ „ „ „	3		
5,4	4,0	„ „ „ „	2		
4,7	3,5	„ „ „ „	2		
4,0	3,0	„ „	2		
3,4	2,5	„ „	2		
2,7	2,0	„ „	2		
2,0	1,5	„ „	2		
1,3	1,0	keine sichtbare Wirkung	1		

Ein abweichendes Verhalten ergaben die Mäuse, die mit Calciumrhodanidpyramidon gespritzt wurden. Diese zeigten im Allgemeinen keine Apathie; es stand vielmehr die Unruhe, d. h. spontanes Aufspringen und Umherlaufen, im Vordergrund. Die Bewegungen waren ebenfalls träge und der Gang stelzenartig. Der Beginn einer sichtbaren Wirkung lag schon bei 2,0 mg, entspr. 1,5 mg Pyr. Leichte Krämpfe wurden bei 4,7 mg, entspr. 3,5 mg Pyr., festgestellt, stärkere Krämpfe bei 7,4 mg, entspr. 5,5 mg Pyr. Die minimale letale Dosis stellten wir in gleicher Höhe wie beim Pyramidon fest, die letale Dosis bei 10,1, entspr. 7,5 mg Pyr.

Tabelle 5.

Vergleichende Zusammenfassung der Toxizitätsuntersuchungen an weißen Mäusen. Dosen mg/20 g Maus entsprechend Pyramidon.

	niedrigste wirks. Dosis	Minimale Krampf-dosis	Minimale letale Dosis	Letale Dosis	Absolute letale Dosis
Pyramidon	2,5	4,0	6,0	6,0—6,5	6,5
Ca J_2 · 2 Pyr.	2,0	4,0	6,0	6,5	11,0
Ca Br_2 · 2 Pyr.	3,0	5,5	6,5	8,5	13,0
Ca $(SCN)_2$ · 2 Pyr.	1,5	3,5	6,0	7,5	9,0

Bemerkenswert war bei den Komplexsalzen der verhältnismäßig große Abstand der absoluten letalen Dosis, bei der also alle Mäuse im Versuch starben, von der letalen Dosis. Während bei Pyramidon die absolute letale Dosis mit der letalen ungefähr zusammenfällt, lag sie für Ca J_2 · 2 Pyramidon um 5,5 mg, bei Ca Br_2 · 2 Pyr. um 4,5 mg und für Ca $(SCN)_2$ · 2 Pyr. um 1,5 mg höher als die letale Dosis. Das spricht dafür, daß das Verhalten der Komplexverbindungen im Organismus — vielleicht die Schnelligkeit ihrer Dissoziation — von Fall zu Fall sehr verschieden sein kann.

Beurteilen wir die Giftigkeit der neuen Substanzen in Bezug auf Pyramidon nach der toxischen, d. h. minimalen krampfmachenden Dosis, so läßt sich feststellen, daß Ca J_2 · 2 Pyramidon dieselbe, Ca $(SCN)_2$ · 2 Pyramidon sogar eine größere Giftigkeit besitzt, während Ca Br_2 · 2 Pyramidon eine geringere Giftwirkung zeigt. Schon bei der minimalen letalen Dosis entsteht für Ca $(SCN)_2$ · 2 Pyramidon eine Verschiebung derart, daß bei dieser Gewichtsmenge die Giftigkeit nun-

mehr nur noch ebenso groß ist wie die des Pyramidons. Bei steigender Gabengröße tritt jetzt für die Komplexsalze eine weitgehende Entgiftung des Pyramidonanteils ein, sodaß schon die letale Dosis höher, die absolute letale Dosis bei weitem höher liegt als bei Pyramidon allein. Auch hier liegt es am nächsten, an die Spaltung der Komplexsalze im Organismus als Ursache zu denken. Je größer also die in der Zeiteinheit auf den Körper einwirkende Dosis ist, desto größer ist die eintretende Entgiftung; dieses tritt für Pyramidon allein bei den subkutanen Mäuseversuchen nicht in Erscheinung, für die Komplexsalze in hohem Maße. Daß dies auch für Pyramidon allein in geringem Maße gilt, zeigen die Versuche Schnepel's[1]) in seiner Arbeit „Über den Krampfgiftcharakter der Antipyretica". Dieser fand bei intravenöser Zufuhr einer 1%igen Pyramidonlösung die Krampfdosis für Kaninchen bei 40 mg, für die Zufuhr einer 2%igen bei 50 mg.

Die Giftigkeitsuntersuchung der neuen Substanzen am Kaninchen zeigte etwas von den Mäuseversuchen abweichende Ergebnisse, wenigstens was die krampfmachende Dosis anbetraf. Hier ergab sich bei intravenöser Darreichung der Substanzen, daß sie alle bei derselben Dosis, entspr. 50 mg Pyramidon, Krämpfe hervorbrachten. Dagegen lag die Krampfdosis der Komplexsalze bei subkutaner Zufuhr zwischen 250 und 300 mg, während sie für Pyramidon von Schnepel mit 170 mg angegeben wird. (Siehe Tabellen 11—18). Über das Verhalten der Kaninchen im Versuch ist zu sagen, daß, ähnlich wie beim stelzenartigen Gang der Mäuse, in der Nähe der Krampfdosis die Tiere eine für die Pyrazolonderivate charakteristische Streckstellung der Extremitäten zeigten, die Gottlieb als „Drahtbeine" bezeichnet hat.

II. Analgetische Wirkung.

Methodik. Zur Prüfung der analgetischen Wirkung wurde das von Pohle und Spieckermann[1]) angegebene Verfahren verwandt: mit einer auf elektrischem Wege rotglühend gemachten Platinschlinge wird die Schnauze des Tieres leicht berührt, ohne sie aber zu verbrennen. Eine normale Maus reagiert sofort mit einer heftigen Abwehrbewegung des Kopfes und der vorderen Extremitäten. Im Versuch fällt nun je nach dem Grade der Abschwächung des Schmerzempfindens die Abwehrbewegung verschieden stark aus, um bei vollkommener Analgesie ganz fortzufallen. Die Substanzen wurden wiederum als Lösung, 1,2%iger Pyramidonlösung entsprechend, subcutan injiziert wie bei der Toxicitätsprüfung.

[1]) R. Schnepel: Arch. ex. Path. und Pharm.: 1927, Bd. 127, S. 236.

Ergebnisse:

Tabelle 6.

Analgesieprüfung: Pyramidon (1,2%ige Lösung).

Anzahl der Mäuse	Pyramidon mg/20 g Maus	Analgesie	Abschwächung	keine Wirkung
5	6,0	5		
6	5,5	5	1	
3	5,0	3		
3	4,5		3	
5	4,0		5	
4	3,5		4	
2	3,0		1	1
1	2,5			1

Die analgetische Dosis des Pyramidons ist 5 mg pro 20 g Maus. Beim Heruntergehen mit der Gewichtsmenge zeigte sich eine Abschwächung bis zu 3 mg; unterhalb dieser Dosis war keine schmerzstillende Wirkung festzustellen.

Tabelle 7.

Analgesieprüfung: $CaJ_2 \cdot 2$ Pyramidon (2,0%ige Lösung).

Anzahl der Mäuse	$CaJ_2 \cdot 2$ Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Abschwächung	keine Wirkung
3	9,8	6,0	3	
3	9,0	5,5	3	
3	8,2	5,0	3	
3	7,3	4,5	3	
3	6,5	4,0	2	1
3	5,7	3,5	2	1
2	4,9	3,0	2	
3	4,1	2,5	2	1
2	3,3	2,0	2	
3	2,5	1,5	2	1
2	1,6	1,0		2

Bei der Untersuchung des $CaJ_2 \cdot 2$ Pyramidon war bis zur letalen Dosis keine Analgesie zu bemerken; es war nur eine Abschwächung herunter bis zu 2,5 mg, entspr. 1,5 mg Pyramidon, zu verzeichnen.

Tabelle 8.

Analgesieprüfung: $CaBr_2$ · 2 Pyramidon (1,7%ige Lösung).

Anzahl der Mäuse	$CaBr_2$ · 2 Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Analgesie	Abschwächung	keine Wirkung
2	11,4	8,0	2		
2	10,7	7,5	2		
2	10,0	8,0	1	1	
2	9,3	6,5		2	
2	8,6	6,0		2	
3	7,9	5,5		3	
2	7,2	5,0		2	
2	6,4	4,5		2	
2	5,7	4,0			2
2	5,0	3,5			2
2	4,3	3,0			2

Für $CaBr_2$ · 2 Pyramidon lag die analgetische Dosis bei 10,7 mg, entspr. 7,5 mg Pyr. Als geringste analgetische Dosis wurde 10 mg, entspr. 7,0 mg Pyr., gefunden. Unterhalb dieser Gewichtsmenge war eine Abschwächung bis zu 6,4 mg, entspr. 4,5 mg Pyr., zu bemerken.

Tabelle 9.

Analgesieprüfung: $Ca(SCN)_2$ · 2 Pyramidon (1,6%ige Lös.).

Anzahl der Mäuse	$Ca(SCN)_2$ · 2 Pyr. mg/20 g Maus	entsprechende Dosis Pyr.	Analgesie	Abschwächung	keine Wirkung
1	8,0	6,0	1		
3	7,4	5,5	2	1	
3	6,7	5,0	2	1	
2	5,4	4,0	2		
2	4,7	3,5	1	1	
2	4,0	3,0		2	
2	3,4	2,5		1	1
2	2,7	2,0			2
2	2,0	1,5			2

Am günstigsten liegt in der Versuchsreihe Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyramidon. Hier wurde schon bei 5,4 mg, entspr. 4,0 mg Pyramidon, vollkommene Analgesie festgestellt. Die geringste analgetische Wirkung lag bei 4,7 mg, entspr. 3,5 mg Pyr. Bis zu 3,4 mg, entspr. 2,5 mg Pyramidon, war eine Hypalgesie zu verzeichnen.

Tabelle 10.

Vergleichende Zusammenfassung der Analgesieuntersuchungen an weißen Mäusen.

Dosen mg/20 g Maus entsprechend Pyramidon.

	Niedrigste wirks. Dosis	Toxische Dosis	Geringste analgetische Dosis	Analgetische Dosis	Therapeutisch. Grenzwert
Pyramidon	2,5	4,0	5,0	5,0	6,0
Ca J_2 • 2 Pyramidon	2,0	4,0	—	—	6,0
Ca Br_2 • 2 Pyramidon	3,0	5,5	7,0	7,5	6,5
Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyramidon	1,5	3,5	3,5	4,0	6,0

Da in unserer Arbeit der Beginn vollkommener Aufhebung des Schmerzempfindens höher liegt als der Beginn toxischer Einwirkung, so müssen wir als Maßstab der analgetischen Breite das Verhältnis der geringsten analgetischen zu der minimalen letalen Dosis vergleichen. Die minimale letale Dosis sei therapeutischer Grenzwert genannt. Es ergab sich für Pyramidon als analgetische Breite ein Verhältnis von ungefähr 1 : 1; Ca J_2 • 2 Pyr. konnte nicht bewertet werden, da hier nur eine Abschwächung vorhanden war. Ca Br_2 • 2 Pyr. schied ebenfalls aus, da hier die minimale analgetische Dosis höher lag als der therapeutische Grenzwert. Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyr. dagegen hatte eine analgetische Breite von ca. 1 : 2; sie war also doppelt so groß wie beim Pyramidon.

Berücksichtigt man noch die Entfernung der toxischen von der minimalen analgetischen Dosis, so ergibt sich auch hier für Calciumrhodanidpyramidon eine deutliche Verbesserung gegenüber Pyramidon. Diese Entfernung beträgt für Pyramidon 1,0 mg; für

Calciumbromidpyramidon ist sie 1,5 mg, während bei der Rhodanverbindung die geringste analgetische mit der toxischen Dosis zusammenfällt.

Erwähnt sei noch, daß bei Pyramidon, dem Brom- und dem Rhodansalz eine Abschwächung des Schmerzempfindens erst eintrat, wenn schon deutliche sichtbare Veränderungen im Verhalten des Tieres eingetreten waren. Dagegen war bei Ca J_2 • 2 Pyr. eine Abschwächung schon vorhanden, bevor die Wirkung des Analgetikums nach außen hin zu erkennen war.

Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung verkürzt sich mit der Steigerung der Dosis, die Dauer der Einwirkung wird verlängert. Die Zeit von der Injektion bis zur vollkommenen Schmerzaufhebung betrug bei Pyramidon für die analgetische Dosis ca. 20 Minuten, die Dauer war hier 10 Minuten. Für den therapeutischen Grenzwert trat die Wirkung nach 5—10 Minuten ein und dauerte ungefähr 20—30 Minuten. Eine Abschwächung bestand ca. 2 Std. Von dem Jod- und Bromsalz ist zu sagen, daß hier die Abschwächung nach ca. 1 Std. abgeklungen war. Vollkommene Aufhebung des Schmerzempfindens war für die analgetische Dosis bei Ca (SCN) • 2 Pyramidon nach ca. 35 Minuten erreicht; sie hielt 15 Minuten an. Am therapeutischen Grenzwert war der Eintritt der Analgesie nach 15 Minuten und hielt 30 Minuten an. Die Dauer der Abschwächung betrug ca. 1 Std.

III. Antipyretische Wirkung.

Methodik. Die temperaturherabsetzende Wirkung wurde am Kaninchen bei intravenöser und subkutaner Applikation untersucht. Die Substanzen wurden in Aqua redest. gelöst, entsprechend einer 2%igen Pyramidonlösung. Die Messung der Körperwärme erfolgte rektal mittels Normalthermometer. Die Beurteilung der Temperatursenkung entsprach der von Schnepel[1]) in seiner Arbeit „Über den Krampfgiftcharakter der Antipyretica" angegebenen Weise, wie aus den Tabellen hervorgeht. Die dort angegebenen Dosen verstehen sich pro kg Kaninchen; etwa auftretende Krämpfe sind in den Tabellen mit K bezeichnet.

[1]) R. Schnepel: Arch. exp. Path. und Pharm. 1927, Bd. 127, S. 236.

Für die intravenöse Zufuhr ergab sich:

Tabelle 11.

Pyramidon 2% (in Ringerlösung) intravenös nach Schnepel.[1])

Dosen in g/kg Kan.	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07
Anzahl der Tiere	2	10	12	4	6*
Keine Wirkung	2	4	2 (1 K)	2 (2 K)	
Temperatursenkung bis 39,0°			1	1	
„ 38,5°		4	2 (1 K)	1 (K)	
„ 38,0°		2	7 (6 K)		1
unter 38,0°					1 (K)

* 4 Tiere wegen dauernder schwerer Krämpfe nicht gemessen.

Die minimale temperaturherabsetzende Dosis ist 40 mg, Krämpfe treten auf bei 50 mg; die deutliche temperatursenkende Dosis ist 70 mg, liegt also schon innerhalb des Krampfbereichs.

Tabelle 12.

CaJ_2 · 2 Pyramidon (3,3%ige Lösung) intravenös.

Dosen in g/kg Kan.	0,016	0,033	0,049	0,065	0,082	0,098
Entspr. Pyr.-Menge	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Anzahl der Tiere	1	2	1	2	2	1
Keine Wirkung	1	2				
Temperatursenkung bis 38,0°					1 (K)	
unter 38,0°			1	2	1	1 (K)

[1]) R. Schnepel: 1. c.

Die geringste wirksame Dosis liegt zwischen 33 und 49 mg, entspr. 20 und 30 mg Pyr. Sichere Temperatursenkung ist bei 49 mg, entspr. 30 mg Pyr., vorhanden. Krämpfe beobachteten wir erst bei 82 mg, entspr. 50 mg Pyr. Deutliche Temperaturherabsetzung tritt also schon bei einer Dosis auf, die weit vor der krampfmachenden liegt.

Tabelle 13.

$CaBr_2$ · 2 Pyramidon (2,9%ige Lösung) intravenös.

Dosen in g/kg Kan.	0,014	0,029	0,043	0,057	0,072	0,086
Entspr. Pyr.-Menge	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06
Anzahl der Tiere	1	1	1	1	1	1
Keine Wirkung	1					
Temperatursenkung bis 38,0°		1				
unter 38,0°			1	1	1 (K)	1 (K)

Eine minimale Temperatursenkung haben wir schon bei 29 mg, entspr. 20 mg Pyr. Die anderen Werte verhalten sich wie bei Pyramidoncalciumjodid.

Tabelle 14.

$Ca(SCN)_2$ · 2 Pyramidon (2,7%ige Lösung) intravenös.

Dosen in g/kg Kan.	0,027	0,04	0,054	0,067
Entspr. Pyr.-Menge	0,02	0,03	0,04	0,05
Anzahl der Tiere	1	1	1	1
Keine Wirkung	1			
Temperatursenkung bis 38,0°		1		
unter 38,0°			1	1 (K)

Eine etwas geringere antipyretische Wirkung als die beiden anderen Komplexsalze hat die Rhodanverbindung. Die minimale wirksame Dosis ist 40 mg, entspr. 30 mg Pyr. Deutliche Wirkung tritt bei 54 mg, entspr. 40 mg Pyr. auf; Krämpfe beobachten wir erst bei 67 mg, entspr. 50 mg Pyr.; also auch hier ist die sicher temperaturherabsetzende Gewichtsmenge geringer als die krampfmachende.

Ergebnisse bei subkutaner Injektion:

Tabelle 15.

Pyramidon 1 : 50 (in Ringerlösung) subkutan nach Schnepel.[1])

Dosen in g/kg Kan.	0,01—0,03	0,04	0,05	0,06	0,08	0,1	0,15	0,16	0,17
Anzahl der Tiere	6	1	2	2	2	2	2	2	2
Keine Wirkung	6	1							
Temperatursenk.									
bis 38,5°			2						
„ 38,0°				2			1		2 (1 K)
unter 38,0°					2	2	1	2	

Minimale temperaturherabsetzende Dosis ist 60 mg, deutliche Wirkung liegt bei 80 mg; Krämpfe treten auf bei 170 mg.

Tabelle 16.

CaJ_2 · 2 Pyramidon (3,3%ige Lösung) subcutan.

Dosen in g/kg Kan.	0,003—0,033	0,049	0,065	0,082	0,098—0,114	0,130	0,147—0,359
Entsprechende Pyr.-Menge	0,005—0,02	0,03	0,04	0,05	0,06—0,07	0,08	0,09—0,22*
Anzahl der Tiere	6	2	2	2	2	2	9
Keine Wirkung	6						
Temperatursenk.							
bis 38,0°		2	1	1		1	
unter 38,0°				1	2	1	9

*) Krampfdosis 0,25—0,30 g entsprechend Pyramidon.

Minimale Temperatursenkung haben wir bei 49 mg, entspr. 30 mg Pyr. Sichere Herabsetzung erfolgt bei 82 mg, entspr. 50 mg Pyr. Die Krampfdosis liegt erst bei einer Gewichtsmenge, die ungefähr 250—300 mg Pyramidon entspricht.

[1]) R. Schnepel: l. c.

Tabelle 17.

$CaBr_2$ • 2 Pyramidon (2,9%ige Lösung) subkutan.

Dosen in g/kg Kaninchen	0,014—0,029	0,043—0,057	0,072	0,086	0,10—0,329
Entspr. Pyr.-Menge	0,01—0,02	0,03—0,04	0,05	0,06	0,07—0,23*
Anzahl der Tiere	2	3	2	2	6
Keine Wirkung	2				
Temperatursenkung bis 38,0°		3	1	1	
unter 38,0°			1	1	6

*) Krampfdosis 0,25—0,30 g entsprechend Pyramidon.

$CaBr_2$ • 2 Pyramidon verhält sich wie die Jodverbindung.

Tabelle 18.

$Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon (2,7%ige Lösung) subkutan.

Dosen in g/kg Kan.	0,013—0,04	0,054—0,067	0,08	0,094	0,107—0,308
Entspr. Pyr.-Menge	0,01—0,03	0,04—0,05	0,06	0,07	0,08—0,23*
Anzahl der Tiere	3	4	2	2	5
Keine Wirkung	3				
Temperatursenkung bis 38,5°			1	1	
„ 38,0°		4			
unter 38,0°			1	1	5

*) Krampfdosis 0,25—0,30 g entsprechend Pyramidon.

Hier ist die minimale senkende Dosis 54 mg, entspr. 40 mg Pyr. Deutliche Temperaturherabsetzung erfolgt bei 80 mg, entspr. 60 mg Pyramidon. Die Krampfdosis ist den anderen Komplexsalzen ungefähr entsprechend.

Tabelle 19.

Vergleichende Zusammenfassung der Antipyreseuntersuchungen an Kaninchen.

Dosen in mg pro kg Kaninchen.

	Intravenös			Subkutan		
	min. Temp. Senkg.	deutl. Temp. Senkg.	Krampfdosis	min. Temp. Senkg.	deutl. Temp. Senkg.	Krampfdosis
Pyramidon	40	70	50	60	80	170
Ca J_2 • 2 Pyr.	20—30	30	50	30	50	250
Ca Br_2 • 2 Pyr.	20	30	50	30	50	250
Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyr.	30	40	50	40	60	250

Es ist also bei allen diesen neuen Substanzen eine weitgehende quantitative Verbesserung der antipyretischen Wirkung gegenüber Pyramidon erreicht. Dies gilt sowohl für intravenöse wie auch für subkutane Darreichung. Weiter ist die therapeutische Breite bei allen eine größere als beim Pyramidon. Vergleicht man in dieser Hinsicht die minimale temperaturherabsetzende Dosis mit der minimalen Krampfdosis (für die Komplexsalze wurde als minimale Krampfdosis 250 mg entsprechend Pyramidon für die subkutane Darreichung angesehen), so ergibt sich folgende Zusammenstellung:

Tabelle 20.

Verhältnis der antipyretischen Dosis zur Krampfdosis als Ausdruck der therapeutischen Breite.

	Intravenös	Subkutan
Pyramidon	1 : 1	1 : 3
Ca J_2 • 2 Pyramidon	1 : 2	1 : 8
Ca Br_2 • 2 Pyramidon	1 : 2,5	1 : 8
Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyramidon	1 : 2	1 : 6

IV. Wirkung auf den Blutdruck.

Methodik. Die Messung des Blutdrucks erfolgte an der Carotis des Kaninchens mit dem Quecksilbermanometer; die Gerinnungsverhinderung geschah nach Trendelenburg. Die Untersuchung wurde unter künstlicher Atmung teils in leichter Äthermorphinnarkose, teils in leichter Äthernarkose vorgenommen. Als Darreichung wählten wir intravenöse Einzelinjektionen in die Ohrvene. Die Substanzen waren 1%ig in 0,85%iger Kochsalzlösg. gelöst (die Komplexsalze 1%ig entsprechend Pyramidon).

Ergebnisse: Bei allen Komplexsalzen erfolgte wie beim Pyramidon nur eine Blutdrucksenkung ohne nachfolgende Steigerung.

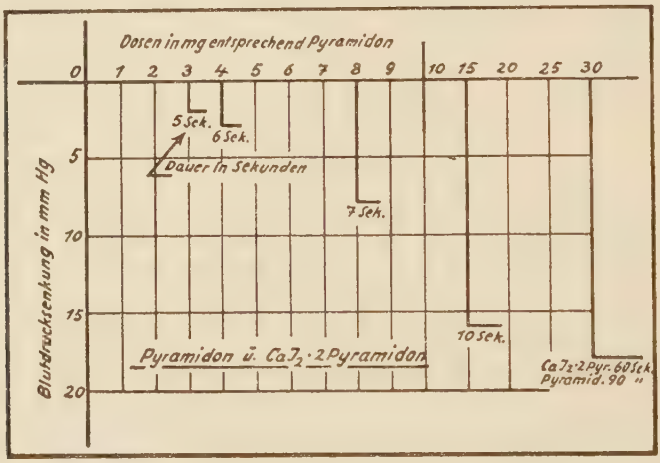

Abb. 1

Eine erste minimale Senkung erfolgte für Pyramidon bei 3 mg (immer pro kg Kaninchen) von 2 mm Hg und 5 Sek. Dauer. Beim Heraufgehen mit der Gewichtsmenge sahen wir eine stetige Zunahme von Dauer und Stärke der Blutdrucksenkung. Bei 30 mg Pyramidon, also $^3/_4$ der Krampfdosis des Kaninchens für 1%ige Lösungen nach Schnepel,[1]) wurde eine längere Senkung für ca. $1^1/_2$ Minuten festgestellt; der Blutdruckabfall betrug 18 mm Hg.

Liermann[2]) fand bei seinen intravenösen Einzelinjektionen den Eintritt einer minimalen Blutdrucksenkung erst bei 10 mg pro kg Kaninchen. Diese Untersuchungen wurden in Urethannarkose ausgeführt und sind daher mit unseren Versuchen in quantitativer Hinsicht nicht ohne weiteres vergleichbar (siehe auch Dissertation Kuhlmann[3]).

[1]) R. Schnepel: l. c. — [2]) W. Liermann: Dissertation Münster 1932.
[3]) W. Kuhlmann: Dissertation Münster 1932.

$CaJ_2 \cdot 2$ Pyramidon verhielt sich in der Blutdruckwirkung wie Pyramidon (Ab. 1). Nur die Senkungsdauer bei 30 mg entsprechend Pyramidon ist geringer.

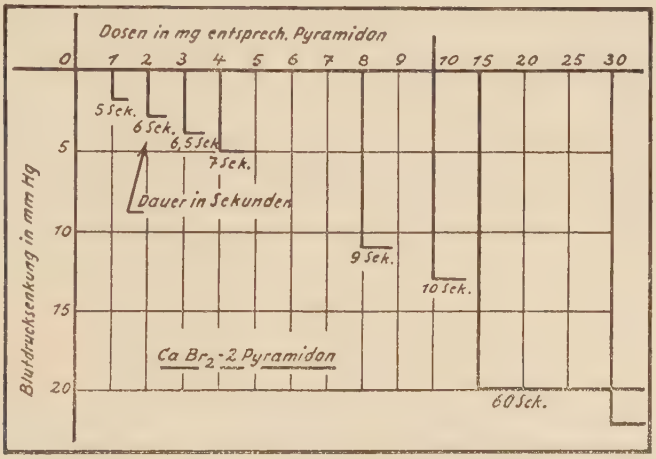

Abb. 2

Den stärksten Einfluß auf den Blutdruck hatte $CaBr_2 \cdot 2$ Pyramidon. Der Beginn einer minimalen Senkung von 2 mm Hg und 5 Sek. Dauer lag schon bei 1,43 mg, entspr. 1 mg Pyr. Eine längere Senkung von ca. 1 Min. Dauer trat bei 21,5 mg, entsprechend 15 mg Pyramidon, auf; die Größe der Blutdrucksenkung betrug hier 20 mm Hg.

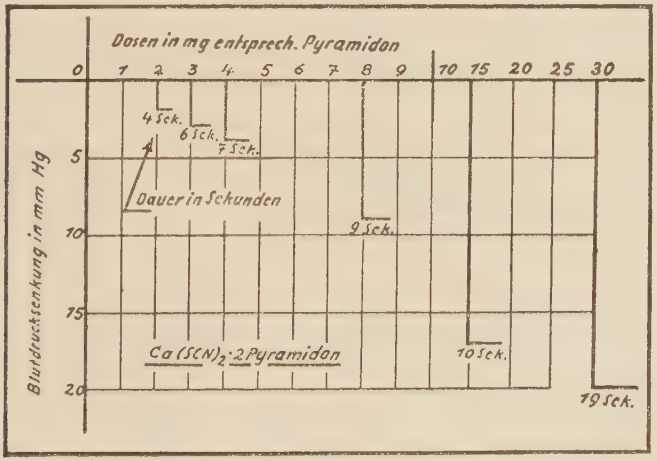

Abb. 3

$Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon begann bei 2,7 mg, entspr. 2 mg Pyr., den Blutdruck um 2 mm Hg und 4 Sek. Dauer zu senken. Mit steigenden Dosen war die Einwirkung auf den Blutdruck dem Pyramidon ungefähr entsprechend, es war aber die Dauer der Senkung bei 30 mg entsprechend Pyramidon bedeutend kürzer als beim Pyramidon allein; sie betrug nur 19 Sekunden.

Aus den Untersuchungen geht hervor, daß $CaBr_2$ • 2 Pyramidon den Blutdruck nachteiliger beeinflußt als Pyramidon; die anderen Complexsalze kaben keine nennenswert stärkere Einwirkung, $Ca(SCN)_2$ • 2 Pyramidon in höheren Dosen sogar einen geringeren Einfluß.

V. Wirkung auf die Atmung.

Methodik: Die Messung geschah in der Dreser'schen Anordnung: das Kaninchen atmete durch eine Kopfmaske, die durch zwei Ventile einerseits mit der Zimmerluft für die Einatmung, andererseits mit einem graduierten, mit Wasser gefüllten Zylinder für die Ausatmung verbunden war. Die bei den Ausatmungsstößen aufsteigenden Luftblasen verdrängten das Wasser aus dem Zylinder; sie wurden im Versuch alle 2—3 Minuten für eine halbe Minute gezählt und ergaben die Atmungsfrequenz, die verdrängte Wassermenge zeigte die Größe des Atemvolumens an. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgte intravenös. Die Lösungen waren einer 1%igen Pyramidonlösung entsprechend; als Lösungsmittel wurde redestilliertes Wasser verwandt. Zu den vergleichenden Atmungsuntersuchungen injizierten wir $^3/_4$ der Krampfdosis für 1%ige Pyramidonlösung, die nach Schnepel[1]) 40 mg pro kg Kaninchen beträgt, die anderen Substanzen entsprechend.

In der normalen Atemgröße sind Schwankungen bei verschiedenen Tieren vorhanden, nicht aber bei demselben Tier, was Starkenstein[2]) durch eine Versuchsreihe feststellen konnte. Die normale Atmungsfrequenz sowie das Atemvolumen wurde deshalb gleich 100 gesetzt, Veränderungen in Prozenten ausgedrückt.

---

[1]) R. Schnepel: 1. c.

[2]) E. Starkenstein: Klin. Wochensch. 1925, 4. Jg. Nr. 3, S. 114.

Ergebnisse:

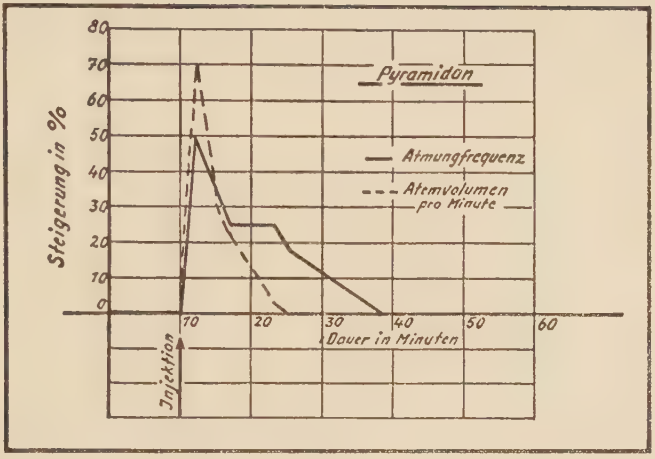

Abb. 4

Sofort nach der Injektion von Pyramidonlösung tritt eine Beschleunigung und Vertiefung der Atmung ein. Die Frequenz steigt um 50%, das Volumen um 70% in die Höhe. Das Volumen kehrt nach 15 Minuten wieder zur Norm zurück, die Frequenz bleibt noch etwas gesteigert, ist aber nach ungefähr 30 Minuten auch wieder beim Normalwert angelangt.

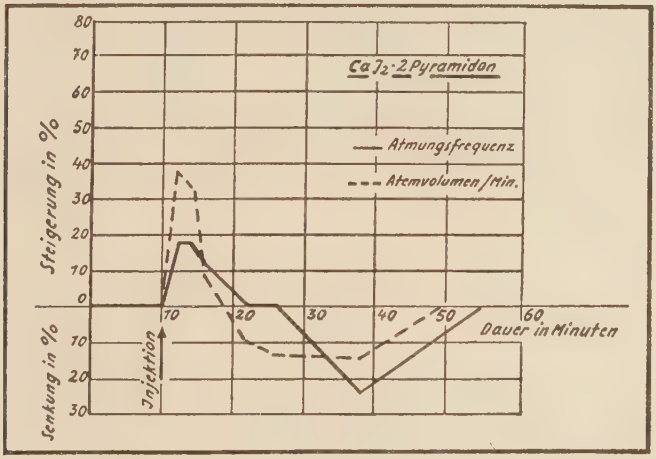

Abb. 5

Etwas anders verhält sich Ca J_2 • 2 Pyramidon. Es tritt nur eine geringe Steigerung ein, eine Steigerung der Frequenz um ca. 20%, des Volumens um ungefähr 40%. Nach 10 Minuten tritt eine Schädigung der Atmung auf, die nach ungefähr 30 Minuten mit einer Senkung der Frequenz um 25%, des Volumens um 15% ihren Höhepunkt erreicht. Nach etwa 45 Minuten ist die Atmung wieder normal.

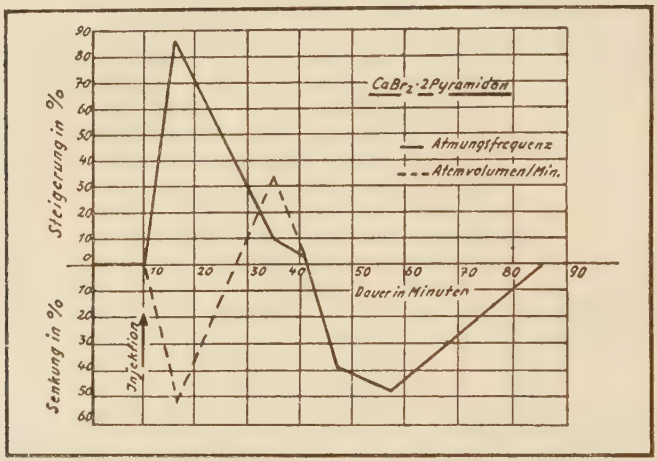

Abb. 6

Das Bild einer noch stärkeren Atmungsschädigung zeigt uns das Ca Br_2 • 2 Pyramidon. Nach der Injektion sehen wir eine Steigerung der Frequenz um ca. 85%, das Atmungsvolumen dagegen vermindert sich um etwa 50%. Erst nach ungefähr 20 Minuten ist das Volumen wieder normal und bleibt es nach einer kurzen Steigerung auch. Die Frequenz hat nach 30 Minuten den Normalpunkt erreicht, ändert sich aber weiter im Sinne einer Verlangsamung um ca. 50%. Nach 75 Minuten, vom Zeitpunkt der Injektion an gerechnet, ist von einer Einwirkung des Komplexsalzes nichts mehr zu merken.

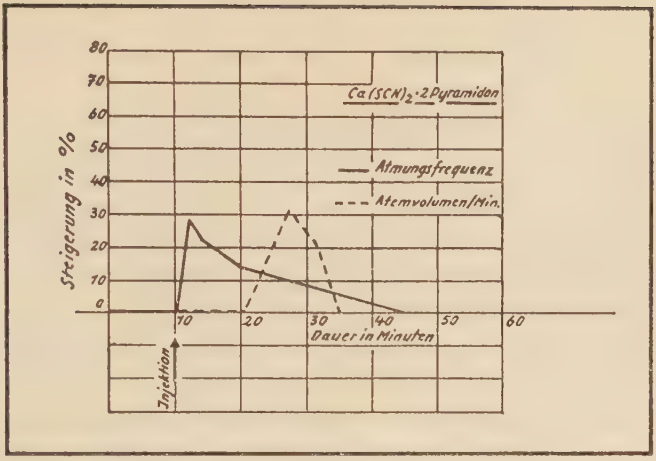

Abb. 7

Am wenigsten beeinflußt wird die Atmung durch Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyramidon. Es tritt nach der Injektion eine geringe Steigerung der Frequenz um ca. 30% ein; dagegen bleibt das Minutenvolumen noch normal. Nach ca. 10 Minuten beginnt auch ein langsamer Anstieg des Volumens bis zu 30%, während die Frequenz langsam zur Norm absinkt. Nach ungefähr 30 Minuten ist wieder die natürliche Atmung vorhanden.

Die Untersuchungen ergeben also, daß die durch Pyramidon hervorgerufene Atmungsvertiefung durch das Ca J_2 und Ca $Br._2$ gehemmt wird, ja sogar zu einer Verflachung der Atmung führt, während Ca $(SCN)_2$ die atmungserregende Wirkung des Pyramidons nur wenig beeinflußt.

C. Zusammenfassung.

Von den untersuchten Verbindungen hatte Pyramidoncalciumbromid geringere Giftigkeit, die anderen Komplexsalze eine dem Pyramidon ungefähr entsprechende Giftwirkung; die letale Dosis dagegen lag bei allen höher.

Für die analgetische Wirksamkeit zeigte nur Pyramidoncalciumrhodanid eine Verbesserung, indem hier schon $^3/_4$ der von Pyramidon notwendigen Dosis genügte, um den analgetischen Effekt hervorzurufen, während die analgetische Breite doppelt so groß war. Ca J_2 • 2 Pyramidon hatte bis zur letalen Dosis nur abschwächende Wirkung, und für die Bromverbindung war die schmerzaufhebende Dosis erst jenseits der minimalen letalen zu verzeichnen.

Alle Komplexverbindungen ergaben eine Verbesserung der antipyretischen Wirksamkeit bei intravenöser und subkutaner Applikation. Während Pyramidon bei intravenöser Darreichung die Temperatur erst deutlich senkte in Gabengrößen, die schon im Krampfbereich lagen, erniedrigten die neuen Substanzen die Anfangstemperatur deutlich schon vor der Krampfdosis; die therapeutische Breite war hier ungefähr doppelt so groß wie beim Pyramidon allein. Auch für die subkutane Injektion bemerkten wir eine deutliche bessere Wirkung; Temperatursenkung erfolgte bei dem Jod- und Bromsalz mit der Hälfte, bei Pyramidoncalciumrhodanid mit $^2/_3$ der für Pyramidon wirksamen Dosis. Die therapeutische Breite, die für Pyramidon mit 1 : 3 angegeben wird, war 1 : 8 für Ca J_2 • 2 Pyramidon und Ca Br_2 • 2 Pyramidon, 1 : 6 bei Ca $(SCN)_2$ • 2 Pyramidon.

Die neuen Substanzen wirkten alle blutdrucksenkend ohne nachfolgende Steigerung. Am stärksten beeinflußte Ca Br_2 • 2 Pyramidon den Blutdruck, während die anderen beiden Komplexsalze dem Pyramidon etwa entsprechend wirkten; in kleinen Dosen hatte die Rhodanverbindung vielleicht einen etwas stärkeren Einfluß, dagegen war in den therapeutisch wirksamen Dosen eine geringere Einwirkung zu verzeichnen.

Die durch Pyramidon bewirkte Steigerung der Atmung wird von Ca J_2 • 2 Pyramidon und Ca $Br._2$ • 2 Pyramidon im hemmenden Sinne stark beeinflußt, während die Rhodanverbindung die Wirkung des Pyramidons unverändert zeigte.

Von den untersuchten Komplexsalzen ist also bei Pyramidoncalciumrhodanid die deutlichste Verbesserung der Pyramidonwirkung vorhanden, indem ein analgetischer und antipyretischer Effekt bei geringeren Dosen erreicht wird und die therapeutische Breite bedeutend größer ist, während die Toxizität dem Pyramidon ungefähr entsprechend, vielleicht sogar geringer ist. Die Wirkung auf den Blutdruck und die Atmung weicht nicht nennenswert von der Pyramidonwirkung ab.

Lebenslauf.

Am 21. Juni 1908 wurde ich in Westhofen i. W. geboren als Sohn des Kaufmannes Franz Brinkmann und seiner Ehefrau Frieda geb. Franz. Dort besuchte ich die Volksschule, darnach von 1918 bis 1927 das Realgymnasium in Schwerte (Ruhr), welches ich mit dem Zeugnis der Reife verließ. Im Herbst 1927 wandte ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Münster zu, bestand hier zu Ende des Wintersemesters 1930/31 die ärztliche Vorprüfung und im Wintersemester 1933/34 das ärztliche Staatsexamen.